

Internist 2021 · 62:1191–1201
<https://doi.org/10.1007/s00108-021-01164-0>
Angenommen: 27. August 2021
Online publiziert: 6. Oktober 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2021

Wissenschaftliche Leitung
G. Hasenfuß, Göttingen
E. Märker-Hermann, Wiesbaden
J. Mössner, Leipzig (Schriftleitung)
A. Neubauer, Marburg



CME

Zertifizierte Fortbildung

Impfstoffe gegen COVID-19

Anahita Fathi^{1,2,3} · Sibylle C. Mellinghoff^{1,3,4,5}

¹ 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion Infektiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Deutschland

³ Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine, Department for Clinical Immunology of Infectious Diseases, Hamburg, Deutschland

⁴ Klinik I für Innere Medizin, Exzellenzzentrum für Medizinische Mykologie (ECMM), Medizinische Fakultät und Uniklinikum Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

⁵ Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Bonn-Köln, Deutschland

Zusammenfassung

Die anhaltende COVID-19-Pandemie stellt eine Notlage verheerenden Ausmaßes dar. Um ihr entgegenzuwirken, wurden in kürzester Zeit mehrere sichere und wirksame Impfstoffe entwickelt. Aktuell sind 4 Impfstoffe durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen und werden in Deutschland verwendet. Hierzu zählen 2 mRNA-Impfstoffe und 2 vektorbasierte Impfstoffe. Alle zeigen eine sehr gute Schutzwirkung, insbesondere vor schweren Krankheitsverläufen, und können die Pandemie durch die Reduktion der Virustransmission maßgeblich eindämmen. Im Fokus des vorliegenden Beitrags stehen der Entwicklungsprozess und Wirkmechanismus der Impfstoffe, ihr Sicherheits- und Wirkungsprofil sowie Impfindikationen und aktuelle Empfehlungen zur Anwendung der Impfstoffe bei besonderen Personengruppen wie rekonvaleszenten und immunsupprimierten Patient:innen sowie Schwangeren. Aktuell offene Fragen werden aus wissenschaftlicher Sicht thematisiert.

Schlüsselwörter

Impfstoffentwicklung · SARS-CoV-2 · Sicherheit · Immunsuppression · Schwangerschaft

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit
werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden
Sie im CME-Fragebogen am Ende des
Beitrags.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags

- können Sie die Voraussetzungen der akzelerierten Impfstoffentwicklung gegen COVID-19 zuverlässig benennen.
- sind Ihnen die zugelassenen COVID-19-Impfstoffe und ihre Wirkweise bekannt.
- können Sie die Verträglichkeit und Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe einordnen.
- kennen Sie Indikationen und Kontraindikationen der COVID-19-Impfung.
- kennen Sie die aktuellen Impfeempfehlungen für besondere Personengruppen.

Ihre 32-jährige Patientin Frau L. und ihr 31-jähriger Partner Herr L. möchten sich von Ihnen zur Impfung gegen COVID-19 beraten lassen. Sie haben bereits einiges über die Impfungen gehört, sind sich aber unsicher, ob sie diese wahrnehmen sollten. Frau L. befindet sich in der 32. Schwangerschaftswoche und hat keine Vorerkrankungen; ihr Partner ist ebenfalls gesund. Frau und Herr L. haben viele Fragen: Wie war es möglich, dass die Impfstoffe so schnell entwickelt wurden? Sind diese dann überhaupt sicher? Wie funktionieren die neuen Impfstoffe eigentlich? Und empfehlen Sie Ihnen die Impfung?

Einleitung

Die Coronapandemie stellt die Weltgemeinschaft vor eine beispiellose Herausforderung. Die möglichst rasche Entwicklung sicherer und wirksamer Impfstoffe gegen COVID-19 ist ein grundlegender Bestandteil der **Pandemiebekämpfung**. Lediglich 11 Tage nach den ersten Medienberichten über eine neuartige virale respiratorische Erkrankung erfolgte die Publikation des Genoms des „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2); vier Tage später ging der erste Impfstoff in Produktion [1]. Aktuell befinden sich über 100 Impfstoffkandidaten in klinischer Prüfung [2]; mehr als ein Dutzend Impfstoffe werden weltweit bereits angewendet. In der EU haben bislang die Impfstoffe der Firmen BioNTech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca sowie Johnson & Johnson eine Zulassung erhalten. Sie basieren alle auf den neueren Vektor- und mRNA-Impfstoffplattformen. In diesem Beitrag werden diese Plattformen, ihre Entwicklung sowie ihre Sicherheit und Wirksamkeit in Gesunden und Risikogruppen näher beleuchtet.

COVID-19-Impfstoffentwicklung

Die Entwicklung eines Impfstoffes ist komplex und in der Regel ein langjähriger Prozess. Die Zulassung eines Impfstoffs bei der European Medicines Agency (EMA, dt.: Europäische Arzneimittel-Agentur) unterliegt strengen Regularien. Ihr gehen die **präklinische Phase** (In-vitro-Studien und Tierversuche) sowie die **klinischen Phasen I, II und III** voraus, in denen die Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und schließlich die Wirksamkeit der Impfstoffkandidaten an einer steigenden Zahl von Proband:innen getestet werden.

Aufgrund der tragenden Bedeutung der SARS-CoV-2-Impfstoffentwicklung im Kontext der Pandemie erhielt diese oberste Priorität. Im Gegensatz zu der häufig jahre- bis jahrzehntelangen Entwicklung von Impfstoffen gelang es Wissenschaftler:innen in nur einem Jahr, gleich mehrere wirksame Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 zu entwickeln. Während dieser Erfolg beeindruckend ist, erzeugte das hohe Tempo jedoch in der Bevölkerung Bedenken, ob die Impfstoffentwicklung auf Kosten der Sicherheit beschleunigt worden sei. Um diesen Bedenken zu begegnen, sollten die historischen und regulatorischen Hintergründe betrachtet werden, die diese Entwicklung tatsächlich erst möglich gemacht haben.

Als Reaktion auf die Ebola-Epidemie in Westafrika 2014–2016, während der die Weiterentwicklung eines Ebola-Impfstoffes trotz großer Bemühungen nicht rechtzeitig zur Bekämpfung der Pandemie gelang, hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine **Forschungs- und Entwicklungsblaupause** entwickelt [3]. Diese

Vaccines against COVID-19

The ongoing COVID-19 pandemic represents an emergency situation of devastating proportions. To mitigate its effects, several safe and effective vaccines have been developed in a very short period of time. Currently, four vaccines have been approved by the European Medicines Agency (EMA) and are in use in Germany. These include two mRNA vaccines and two vector-based vaccines. They all show very good protective efficacy, especially against severe courses of disease and can significantly contain the pandemic by reducing viral transmission. This article focuses on the development and mechanism of action of the vaccines, their safety and efficacy profile as well as indications for vaccination and current recommendations for the use of vaccines in special groups of people, such as convalescent, immunosuppressed and pregnant patients. Finally, currently open scientific questions are addressed.

Keywords

Vaccine development · SARS-CoV-2 · Safety · Immunosuppression · Pregnancy

stellt solche Infektionserreger heraus, von denen ein besonderes Risiko für das Auslösen einer Pandemie ausgeht (sog. **prioritäre Pathogene**) und betont die Bedeutung der Entwicklung von Impfstoffen und Therapeutika für eine effektive Vorbereitung auf Pandemien.

Wissenschaftliche Vorarbeiten

Bereits im Zuge dieser Vorbereitung wurde aktiv an Impfstoffen gegen die **hochpathogenen Coronaviren** (CoV) SARS-CoV und MERS-CoV (MERS: „middle east respiratory syndrome“) geforscht, die als prioritäre Pathogene identifiziert wurden. Der Impfstoff gegen MERS-CoV wurde bereits erfolgreich in klinischen Phase-I-Studien getestet [4, 5]. Hierbei konnte die Zielstruktur für ein Coronavirusvakzin erfolgreich identifiziert werden [6]: Coronaviren kodieren ein großes Oberflächenprotein, das **Spike-Protein** [7, 8], das für die Rezeptorbindung und die Membranfusion verantwortlich ist [9]. Antikörper, die an das Spike-Protein binden, insbesondere an seine **Rezeptorbindungsdomäne** (RBD), verhindern die Anheftung an die Wirtszelle und „neutralisieren“ das Virus. Die bereits klinisch getesteten Vakzine, die die Erbinformation des Spike-Proteins enthalten, induzierten gute Immunantworten und dienen somit als Grundlage, auch das Spike-Protein des SARS-CoV-2 als immunogene Struktur in Impfstoffkandidaten zu nutzen.

Neben der Forschung an Impfstoffen gegen prioritäre Pathogene erhielt auch die Weiterentwicklung von **Impfstoffplattformen** für die Vorbereitung auf Pandemien zunehmende Bedeutung. Heute steht die wissenschaftliche Gemeinschaft an einem Punkt breiter Expertise zu verschiedenen Impfstoffplattformen. Neben den klassischen Ansätzen wie proteinbasierten, inaktivierten und lebend-attenuierten Impfstoffplattformen, werden insbesondere neuere Technologien wie Vektor- oder **mRNA-basierte Impfstoffe** intensiv untersucht, da sie besonders schnell an neue Pathogene angepasst werden können. So sind **Vektorimpfstoffe**, u.a. der Adenovirusvektor, der auch im COVID-19-Impfstoff von Johnson & Johnson verwendet wird (Ad26), bereits zur Prävention von Ebola zugelassen [10, 11]. Die COVID-19-Impfstoff-Designs konnten so auf extensiven Vorarbeiten aufbauen und teilweise sogar die Pro-

duktionskapazitäten für andere Impfstoffkandidaten der gleichen Plattform zurückgreifen, was eine erhebliche Zeitersparnis bedeutete [6]. Weiterhin trugen neben dem wachsenden wissenschaftlichen Fortschritt die globale Vernetzung und Zusammenarbeit zur akzelerierten Impfstoffentwicklung bei.

Finanzielle Ressourcen

Auch die Verfügbarkeit erheblicher finanzieller Mittel ermöglichte die Beschleunigung der Zulassungsprozesse. Voraussetzung für den Übergang der einzelnen klinischen Phasen ineinander sind üblicherweise vielversprechende Ergebnisse und darauf basierende wirtschaftliche Risikobewertungen. Die Studien im Rahmen der COVID-19-Impfstoff-Entwicklung wurden so konzipiert, dass sich die klinischen Phasen überschneiden und die Studienstarts gestaffelt wurden. Der Phase-I/II-Studien folgten so oft Phase-III-Studien bereits nach Zwischenanalyse der Phase-I/II-Daten. Die Impfstoffproduktion einiger Hersteller begann oft schon während der Phase-I/II-Studien. Dieses Vorgehen birgt ein hohes wirtschaftliches Risiko, das sowohl von Einzelländern als auch von internationalen Förderern wie der Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) getragen wurde, die so entscheidend zu der beschleunigten Entwicklung und Produktion beitrugen.

► Merke

Die rasche COVID-19-Impfstoff-Entwicklung wurde maßgeblich durch wissenschaftliche Vorarbeiten, finanzielle Ressourcen und administrative Erleichterungen ermöglicht.

Niedrige administrative Hürden

Zuletzt wurde auch die administrative Bearbeitung von COVID-19-Impfstoff-Studien priorisiert. So nehmen beispielsweise **Lizenzierungsverfahren** nach Durchführung der Zulassungsstudien weitere 1 bis 2 Jahre in Anspruch, insbesondere wenn nach Beantragung der Zulassung zusätzliche Daten angefordert werden. Im Kontrast hierzu ermöglicht das „**Rolling-Review**“-Verfahren der EMA die fortlaufende Einreichung von Unterlagen für eine Medikamentenzulassung. Während weiterhin die regulär notwendigen regulatorischen Voraussetzungen für eine Zulassung erfüllt sein müssen, können Zwischenergebnisse vorab begutachtet und das Zulassungsverfahren so akzeleriert werden. In der Folge kann eine auf 12 Monate **eingeschränkte Zulassung** erfolgen. Dies wurde im Fall der COVID-19-Impfstoff-Entwicklung umgesetzt. Die Voraussetzungen der Bewilligung einer Marktzulassung wurden vorab festgelegt und überschreiten die Anforderungen einer Notfallzulassung. Sie beinhalten neben der erfolgreichen Durchführung einer Phase-III-Studie u.a. eine minimale erwartete Wirksamkeit von 50%, eine Verhinderung schwerer Krankheitsverläufe, Sicherheitsdaten von mindestens 6 Wochen nach Impfung (da die meisten unerwünschten Ereignisse nach Impfungen nach 4 bis 6 Wochen auftreten) sowie die Vorlage eines Plans zur Nachuntersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit nach der Zulassung [12].

► Merke

Für die Zulassung der COVID-19-Impfstoffe wird u. a. eine Wirksamkeit von 50 % vorausgesetzt.

Zugelassene Impfstoffe

Bislang haben die mRNA-Impfstoffe der Firmen BioNTech/Pfizer und Moderna sowie die adenoviralen Vektorimpfstoffe der Firmen AstraZeneca und Johnson & Johnson eine Zulassung durch die EMA erhalten und werden in Deutschland eingesetzt. Der Wirkmechanismus dieser beiden Impfstoffplattformen ist vergleichbar. Sowohl mRNA- als auch Vektorimpfstoffe beruhen auf dem Prinzip, die Erbinformation eines immunogenen Abschnitts des Zielpathogens – im Fall der zugelassenen SARS-CoV-2-Impfstoffe dem viralen Spike-Protein – in menschliche Zellen einzubringen. Hier findet die **Transkription** (im Fall von Vektorimpfstoffen) sowie die **Translation** des Antigens statt. Dieses wird an die Zelloberfläche transportiert und dort Immunzellen präsentiert, um ein **Immungedächtnis** gegen das Pathogen zu erzeugen (**Abb. 1**). Um die Erbinformation intakt in die Zelle transportieren und dort ablesen lassen zu können, nutzen die mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna **Lipidnanopartikel**, während Vektorimpfstoffe rekombinante Trägerviren beinhalten. In der Impfstoffentwicklung wird eine Vielzahl von Trägerviren verwendet, die überwiegende Mehrheit stellen replikationsdefiziente, also mit Totimpfstoffen vergleichbare, Trägerviren dar. Auch die unterschiedlichen adenoviralen Vektoren, die in den Impfstoffen von AstraZeneca und Johnson & Johnson verwendet werden, gehören zu den **replikationsdefizienten Vektoren**.

Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Bezogen auf Standardimpfungen sind die COVID-19-Impfstoffe vergleichsweise reaktogen. Dabei ist im Fall der Impfung von AstraZeneca die erste, im Fall der mRNA-Impfstoffe die zweite Impfung reaktogener, wobei ältere Individuen weniger Impfreaktionen beschreiben [13, 14, 15].

Während der weitaus überwiegende Anteil erwartete Reaktionen wie **lokale Schmerzen** und **grippale Symptome** darstellt, wurden im Rahmen der millionenfachen Impfungen auch sehr seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen beschrieben. Hierzu zählen für die zugelassenen adenoviralen Vektorimpfstoffe das **Kapillarlecksyndrom** sowie das **Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS)**. Bei letzterem handelt es sich um eine am ehesten autoimmune Reaktion, die durch plättchenaktivierende Antikörper gegen Plättchenfaktor 4 (PF4) vermittelt wird und klinisch der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) ähnelt [16]. Durch die ausgeprägte Thrombozytenaktivierung kommt es zur Plättchenaggregation und durch die Aktivierung von Thrombin zu mitunter fulminanten Thrombosen, die an ungewöhnlichen Orten entstehen können (z. B. **arterielle Thrombosen, Sinusvenenthrombosen**). Gleichzeitig führt die Plättchenaggregation zu Thrombozytopenien mit dem damit verbundenen **Blutungsrisiko**. Die meisten Fälle von TTS traten innerhalb von 3 Wochen nach der Impfung und bei Frauen unter 60 Jahren auf [17, 18]. Daher sollten Geimpfte angewiesen werden, auf Anzeichen einer Throm-

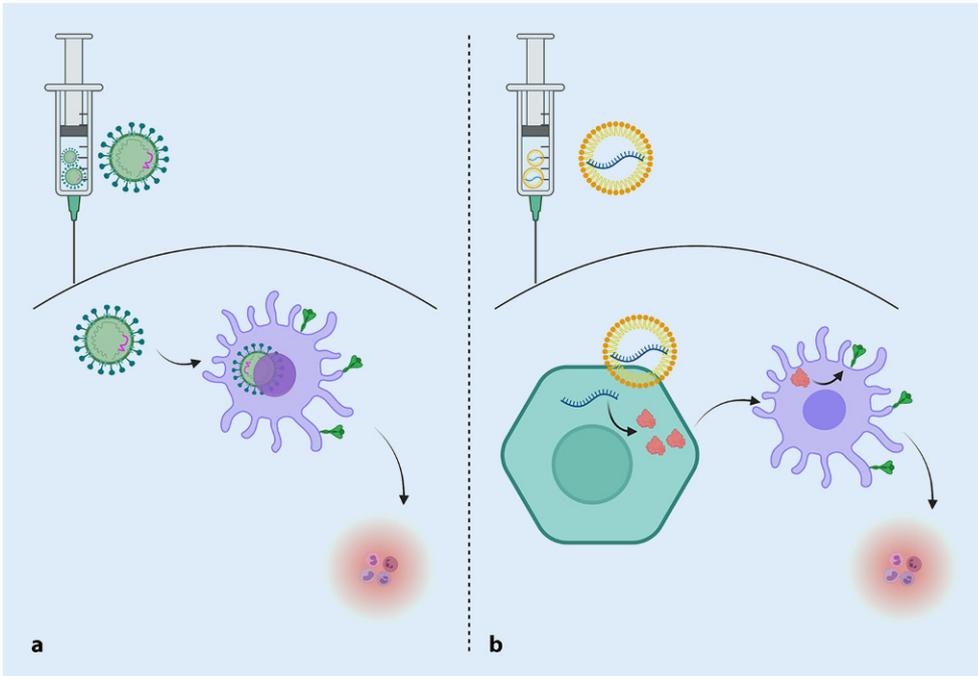


Abb. 1 **a** Adenovirale Vektorimpfstoffe: Der Adenovirusvektor ist so modifiziert, dass er die Erbinformation des Spike-Proteins des „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) als rekombinante DNA enthält (*pink*). Nach Applikation des Impfstoffs wird der Vektor in die Umgebungszellen aufgenommen, hier beispielhaft dargestellt an einer dendritischen Zelle (*violett*). Dort wird die DNA im Zellkern abgelesen und als mRNA in das Zytosol transportiert, wo sie translatiert wird und Spike-Proteine entstehen. Diese werden an der Zelloberfläche präsentiert und von Immunzellen als fremd erkannt; sie reagieren und bilden ein Immungedächtnis. **b** Lipidnanopartikelbasierte mRNA-Impfstoffe: In den aktuell verfügbaren mRNA-Impfstoffen liegt die Erbinformation des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 als mRNA (*blau*), umhüllt von Lipidnanopartikeln (*gelb*), vor. Nach Aufnahme in die Zellen an der Impfstelle (*grün*) wird die mRNA freigesetzt und im Zytosol translatiert. Auf diese Weise entsteht auch hier Spike-Protein (*rot*), das wiederum an der Zelloberfläche und von antigenpräsentierenden Zellen wie hier einer dendritischen Zelle (*violett*) präsentiert wird und Immunantworten induziert

boembolie, einschließlich neurologischer Symptome als Anzeichen einer Sinusvenenthrombose, und/oder einer Thrombopenie (u. a. Petechien) zu achten. Das weitere diagnostische Vorgehen wird in den Empfehlungen der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. aufgeführt und umfasst einen Screeningtest auf HIT [19].

Im Rahmen der mRNA-Impfungen wurde dagegen eine Häufung von **Myokarditis- und Perikarditisfällen** innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung und insbesondere bei jüngeren Männern beobachtet [20, 21]. Die Therapie dieser Nebenwirkung ist symptomatisch. Für alle hier aufgeführten sehr seltenen Nebenwirkungen gilt, dass die absolute Häufigkeit aufgrund der Seltenheit nicht bekannt ist.

Wirksamkeitsprofile

Zur Einschätzung der Wirksamkeit der Impfstoffe steht mittlerweile neben den Phase-III-Daten der Zulassungsstudien eine immer weiter wachsende Menge an Evidenz aus der Praxis zur Verfügung. Eine Übersicht der Wirksamkeit der einzelnen Impfstoffe gibt **Abb. 2**. Diese ist im Vergleich zu Impfstoffen gegen andere respiratorische Erreger mit bis zu 95% hoch und wurde in Bevölkerungsstudien bestätigt (Dagan et al. für den Impfstoff von BioNTech/Pfizer [22]).

Der direkte Vergleich der einzelnen Impfstoffe untereinander ist jedoch aus mehreren Gründen nur eingeschränkt möglich. Zum einen wurden klinische Studien zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Pandemie durchgeführt, was u. a. Auswirkungen auf den Grad der vorherrschenden **Infektionsaktivität** und vorkommenden Virusvarianten hat. So wurde die Zulassungsstudie des Impfstoffs von Johnson & Johnson beispielsweise zu einem Zeitpunkt u. a. in Südafrika durchgeführt, zu dem die Betavariante (B.1.351) dort bereits die dominierende Variante war [24].

Zum anderen stammen verfügbare Daten aus unterschiedlichen Regionen, die wiederum unterschiedliche Impfstoffe verwenden (z. B. stammt ein relevanter Teil der Daten der Bevölkerungsstudien aus den USA und Israel, die ausschließlich mRNA-Impfstoffe einsetzen), eine unterschiedliche demografische Zusammensetzung besitzen und unterschiedliche Impfstrategien verfolgen (z. B. prolongierte Impfindervalle in den UK).

Außerdem sind die Endpunkte der Studien unterschiedlich gewählt. Für den **Individualschutz** ist der Schutz vor schweren Verläufen einer COVID-19-Erkrankung von oberster Priorität. Eine Reduktion von milden oder asymptomatischen Verläufen kann darüber hinaus einen wichtigen Beitrag zum **Bevölkerungsschutz** leisten, indem die Wahrscheinlichkeit der Transmission auf (ungeimpfte) Personen reduziert wird.

Impfstoff-Hersteller	Impfstoffplattform	Zugelassen ab	EU-Zulassung	Anzahl der Impfungen	Abstand zw. den Impfungen ^a	Wirksamkeit ^b
BioNTech/Pfizer	mRNA	ab 12 Jahren	21.12.2020	2	Zwischen 3 und 6 Wochen	bis zu 95%
Moderna	mRNA	ab 12 Jahren	06.01.2021	2	Zwischen 4 und 6 Wochen	bis zu 95%
AstraZeneca	Vektor	ab 18 Jahren	29.01.2021	2	Zwischen 9 und 12 Wochen	bis zu 80%
Johnson&Johnson	Vektor	ab 18 Jahren	11.03.2021	1	-	bis zu 70%

Abb. 2 ▲ Übersicht über die in der EU zugelassenen Impfstoffe gegen COVID-19. ^a Laut Produktinformation und aktueller Empfehlung der Ständigen Impfkommission, ^b definiert als der Anteil der Erkrankungen, die durch eine Impfung verhindert werden. Alle zugelassenen Impfstoffe schützen vor schwerem Krankheitsverlauf. (Stand 27.07.2021, nach Abbildung des Paul-Ehrlich-Instituts „Vier zugelassene COVID-19-Impfstoffe: sicher & wirksam“ [23])

Alle 4 zugelassenen Impfstoffe sind in ihrer Wirksamkeit gegen schwere Verläufe vergleichbar und werden als gleichwertig für den Individualschutz angesehen [25]. Während die Wirksamkeit der Impfstoffe gegen asymptomatische Infektionen und Transmission in klinischen Studien nicht systematisch untersucht wurde, zeigen inzwischen mehrere Untersuchungen, dass die COVID-19-Impfung zum einen die Wahrscheinlichkeit der **asymptomatischen Infektion** um 80–90% reduziert wird, und dass zum anderen die Personen, die trotz vollständigem Impfschutz PCR-positiv auf SARS-CoV-2 getestet werden, eine niedrigere **Viruslast** vorweisen und das Virus kürzer ausscheiden. Die Covid-19-Impfung ist sowohl für den Individualschutz als auch für die Eindämmung der Pandemie eine essenzielle Maßnahme [25, 26, 27].

► Merke

Die COVID-19-Impfung ist essenziell für den Individual- und den Bevölkerungsschutz.

Impfstrategien

Einen Überblick über die Impfschemata der Vakzine gibt **Abb. 2**. Die Impfstoffe von BioNTech/Pfizer, Moderna und AstraZeneca sind als **homologe Zweifachimpfungen** mit jeweils unterschiedlichen Impfabständen zugelassen. Der Impfstoff der Fa. Johnson & Johnson ist dagegen eine **Einmalimpfung**. Dieser eignet sich besonders für Situationen und Individuen, in bzw. bei denen die Möglichkeit einer Zweitimpfung oder Nachverfolgung eingeschränkt ist (z. B. Personen ohne festen Wohnsitz).

Heterologe Impfung

Neben den zugelassenen Impfschemata wird von der STIKO ein heterologes Impfschema mit dem Impfstoff von AstraZeneca als Erst- und einem mRNA-Impfstoff als Zweitimpfung im Abstand von mindestens 4 Wochen empfohlen [25]. Diese Empfehlung gilt insbesondere für Personen, die bereits eine Erstimpfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca erhalten haben, da das Nutzen-Risiko-Profil dieser Kombination aufgrund des kürzeren Impfintervalls und der möglichen Vermeidung von TTS dem homologen Impfschema gegenüber als überlegen betrachtet wird. Erste Studien, u. a. die prospektive Com-COV (Comparing COVID-19 Vaccine Schedule Combinations)-Studie aus Großbritannien, zeigen – bei tendenziell etwas erhöhter Reaktogenität – die Immunogenität der heterologen Impfung mit der einer homologen mRNA-Impfung vergleichbar ist. Die umgekehrte Impfreiherfolge wird jedoch nicht empfohlen [25, 28].

Indikationen und Kontraindikationen

Generell ist zu beachten, dass die COVID-19-Impfung für den weitaus überwiegenden Teil der Bevölkerung empfohlen wird. Aufgrund einer noch als unzureichend bewerteten Datenlage und damit eingeschränkter Abwägungsmöglichkeit von Nutzen und Risiko werden die Impfungen aktuell lediglich für Schwangere im 1. Trimenon nicht generell empfohlen. Für Kinder ab 12 Jahren sind die mRNA-Impfstoffe sind jedoch bereits ab 12 Jahren zugelassen (**Abb. 2**). Keiner der Impfstoffe ist bislang für Kinder unter 12 Jahren zugelassen, jedoch laufen Studien hierzu bereits. Aufgrund der beobachteten TTS unter adenoviralen Vektorimpfstoffen werden

für Personen unter 60 Jahren mRNA-Impfstoffe empfohlen. Bei bereits erfolgter Erstimpfung mit einem adenoviralen Vektorimpfstoff sollte eine heterologe Zweitimpfung (s. oben) erfolgen. Dies gilt aufgrund des schneller erreichbaren vollständigen Immunschutzes insbesondere gegen die Deltavariante (B.1.617.2) nunmehr auch für Personen ≥ 60 Jahren [25].

Kontraindikationen gegen die Impfung bestehen generell bei bekannten **Allergien** gegen Inhaltsstoffe der jeweiligen Vakzine sowie für eine Zweitimpfung bei **anaphylaktischen Reaktionen** gegen die erste Impfdosis. Personen, bei denen ein Kapillarlecksyndrom bekannt oder nach einer Dosis mit einem adenoviralen Vektorimpfstoff aufgetreten ist, dürfen nicht mit diesen erst- bzw. zweitgeimpft werden. Auch nach Auftreten eines TTS nach einer Erstimpfung mit diesen Impfstoffen darf keine Zweitimpfung mit adenoviralen Vektorimpfstoffen erfolgen.

► Merke

Die COVID-19-Impfung wird für den weitaus überwiegenden Teil der Bevölkerung empfohlen.

Besondere Situationen

COVID-19-Genesene

Aktuell wird empfohlen, COVID-19-Genesene 6 Monate nach der Erkrankung einmalig gegen COVID-19 zu impfen. Die Impfung kann auch früher erfolgen, jedoch sollte ein Mindestabstand von 4 Wochen zur Genesung eingehalten werden [25]. Diese Empfehlung basiert auf Beobachtungen aus einer großen multizentrischen Studie, in der **Reinfektionen** nach Erstinfektion systematisch untersucht wurden. Hier konnte gezeigt werden, dass eine Infektion zu 84% – und somit vergleichbar zu der COVID-19-Impfung – vor einer Reinfektion schützte und Reinfektionen im Mittel erst nach 7 Monaten auftraten [29]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine einmalige Impfung bei Rekonvaleszenten eine **humorale Immunantwort** auslöst, die mit der Immunantwort SARS-CoV-2-naiver Personen nach 2 Impfungen vergleichbar ist. Die überlegene Immunantwort nach einmaliger Impfung war mit einer höheren Reaktogenität verbunden [30]. Ein Mindestabstand von 4 Wochen ist daher zur Vermeidung starker Impfreaktionen und zur Optimierung der Immunreaktion sinnvoll. Diese Empfehlung gilt auch für Personen, die im Intervall zwischen Erst- und Zweitimpfung an COVID-19 erkrankten [25].

► Merke

Nach einer COVID-19-Erkrankung sollte eine einmalige Impfung nach 6 Monaten erfolgen.

Immunsuppression

Immunsupprimierte Patient:innen haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf, und daher bedarf es insbesondere in dieser Population wirksamer Präventionsmaßnahmen [31]. Da die zugelassenen COVID-19-Impfstoffe allesamt keine Lebendimpfstoffe sind, können sie immungeschwächten Personen sicher verabreicht werden [32, 33]. Die Wirksamkeit der Impfstoffe variiert

vermutlich analog zu anderen Impfstoffen je nach Grunderkrankung [34, 35, 36] und Therapieregimen [37, 38]. Bislang haben Studien bei Patient:innen mit **chronisch lymphatischer Leukämie** (CLL, [39, 40]), nach **allogener Stammzelltransplantation** [41] und unter Immunsuppression nach **Organtransplantation** [42, 43] eine reduzierte humorale Antwort gezeigt. Bezüglich der zellulären Immunantwort gibt es bislang nur begrenzte Daten für dieses Patient:innenkollektiv [44, 45]; welche Rolle dieser zukommt, ist aktuell noch Gegenstand der Forschung.

► Merke

Eine Immunsuppression stellt keine Kontraindikation zur Impfung dar.

Bei Patient:innen nach **B-Zell-Depletion** und unmittelbar nach allogener Stammzelltransplantation wird aktuell empfohlen, einen zeitlichen Abstand von 3 bis 6 Monaten zur letzten Therapie einzuhalten [32]. Diese Empfehlung kann sich bislang nicht auf Studiendaten stützen, sondern wurde in Analogie zu anderen Schutzimpfungen ausgesprochen. Hintergrund sind keine Sicherheitsbedenken, sondern vielmehr die Sorge vor mangelndem Aufbau einer Immunität in dieser Situation [32].

In den USA sowie in Frankreich haben kürzlich erstmals Patient:innen unter Immunsuppression nach Organtransplantation eine 3. Impfung erhalten [46, 47]. Eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen wurde nicht berichtet. Die Patient:innen zeigten im Durchschnitt zwar höhere Antikörpertiter, jedoch gab es auch hier Patient:innen, die auch nach 3. Impfung keine nachweisbare bzw. eine niedrigtitrige Antikörperantwort entwickelten. Noch ist unklar, welche Faktoren ein besseres Ansprechen auf die Impfung bedingen, und wie diese Daten langfristig einzuordnen sind. Schließlich gibt es bisher keinen definierten Antikörpertiter, der den Impfschutz sicher vorhersagen kann.

Während immunsupprimierte Patient:innen ein heterogenes Kollektiv darstellen, besteht für diese Patient:innengruppe trotz der ggf. eingeschränkten Schutzwirkung eine klare Empfehlung zur COVID-19-Schutzimpfung. Immunsupprimierte sollten über diese Einschränkung jedoch aufgeklärt werden. Neben dem Einhalten der Hygienemaßnahmen (Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes, Abstandhalten sowie Vermeidung von Menschenansammlungen) sollten sich auch enge Kontaktpersonen gegen COVID-19 impfen lassen, um zum Schutz dieser Personen beizutragen [48].

► Cave

Aufgrund des erhöhten Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf haben Immunsupprimierte eine besonders dringliche Indikation für eine COVID-19-Impfung.

Kinderwunsch

Frauen mit Kinderwunsch sind durch verbreitete Gerüchte, dass eine Impfung einen negativen Einfluss auf ihre **Fertilität** habe, teilweise verunsichert. Dabei gibt es bislang keine Hinweise, dass die Impfstoffe gegen COVID-19 die Fertilität beeinträchtigen. Im Gegenteil wird Frauen mit Kinderwunsch die Impfung von der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin und der STIKO sogar dringend empfohlen, um vor einer COVID-19 Erkrankung in der

Schwangerschaft zu schützen [49]. Auch eine (ggf. akzidentielle) Impfung zu einem Zeitpunkt, an dem eine bereits eingetretene Schwangerschaft noch nicht bekannt ist, stellt keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch dar [25, 50].

Schwangerschaft und Stillzeit

Im Vergleich zu Nichtschwangeren bestehen bei Schwangeren derselben Altersgruppe ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf und eine bis zu 26-fach erhöhte Mortalität [51]. Außerdem ist das Risiko für **peripartale Komplikationen** bei an COVID-19 erkrankten Schwangeren erhöht [51]. Gleichzeitig liegen weniger Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit der Impfstoffe in diesem Kollektiv vor, da Schwangere von den Zulassungsstudien der Impfstoffe ausgeschlossen waren. Das Nutzen-Risiko-Profil wird vor diesem Hintergrund von unterschiedlichen Ländern und empfehlungsgebenden Organisationen unterschiedlich bewertet. Während in einigen anderen Ländern (u.a. den USA, Israel und Großbritannien) die Impfung in der Schwangerschaft bereits früh empfohlen wurde, hat nun auch die STIKO eine generelle Impfempfehlung für Schwangere ab dem 2. Trimenon ausgesprochen [49]. Ursächlich für die bislang nicht ausgesprochene Impfempfehlung im 1. Trimenon sind dabei keine konkreten Sicherheitsbedenken, sondern die noch limitierte Datenlage.

Auch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) empfiehlt Schwangeren in einer Stellungnahme gemeinsam mit anderen Fachgesellschaften die COVID-19-Impfung mit mRNA-Impfstoffen aufgrund zunehmender retrospektiver Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit der Impfstoffe bei Schwangeren [51]. Diese stammen zum Großteil aus den USA; dort wurde bereits zu Beginn der Impfkampagne Schwangeren die Impfung mit den dort genutzten mRNA-Impfstoffen angeboten. Im Rahmen der Nachbeobachtung von geimpften Schwangeren zeigten sich im Vergleich zu Nichtschwangeren keine relevanten Unterschiede im Nebenwirkungsprofil, und es traten keine Sicherheitsbedenken auf. Es wurden weder vermehrte schwangerschaftsspezifische Komplikationen (Abort, Totgeburt, Frühgeburt, fetale Wachstumseinschränkung oder Fehlbildungen) noch ein erhöhtes Morbiditäts- oder Mortalitätsrisiko für die Schwangere oder das Ungeborene nachgewiesen [52, 53]. Die meisten Frauen erhielten die Impfungen im 2. oder 3. Trimenon.

Auch für stillende Frauen liegen nun genügend Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der COVID-19 Impfstoffe vor, so dass auch diesen die Impfung explizit empfohlen wird. Die DGGG hebt als Vorteil hervor, dass diese ggf. einen **Nestschutz** vermitteln kann, da Antikörper in der Muttermilch nachgewiesen werden konnten [51]. Auch ein diaplazentarer Transfer von Antikörpern wurde nachgewiesen [49].

► Merke

Für Schwangere ab dem 2. Trimenon und Stillende wird die Impfung gegen COVID-19 sowohl von der STIKO als auch von den verantwortlichen Fachgesellschaften ausdrücklich empfohlen.

Offene Fragen

Korrelate für Immunität

Die impfinduzierte Immunantwort ist vielfältig und umfasst mehrere Komponenten, wie die humorale bzw. antikörpervermittelte, die zelluläre und angeborene Immunität. Von anderen Impfungen ist bekannt, dass diese einzelnen Komponenten mit dem Schutzniveau korrelieren können. Die Korrelate des Impfschutzes können sich je nach definiertem Endpunkt unterscheiden, z. B. Schutz vor Infektion, Krankheiten, schweren Erkrankungen oder Sterblichkeit. Die meisten der derzeit bekannten Impfschutzkorrelate basieren auf **Antikörpermessungen** [54]. Diese sind im Vergleich zu zellulärer Immunität einfacher mess- und etablierbar.

Die Definition eines Impfschutzkorrelats ist aus mehreren Gründen wichtig. Ein solches Korrelat würde helfen, die sich noch in der Entwicklung befindlichen Impfstoffe auch durch **Immunitätsstudien** und nicht nur durch große Phase-III-Wirksamkeitsstudien zulassen zu können und so dem weiterhin bestehenden erheblichen Mangel an Impfstoff entgegenzuwirken [55]. Durch ein definiertes Schutzkorrelat könnte außerdem der Impferfolg in vulnerablen Patient:innengruppen wie Organtransplantierten unter Immunsuppression oder hämatoonkologischen Patient:innen gemessen werden. Schließlich kann ein Korrelat über Immunität auch Aufschluss über die Dauer des wirksamen Impfschutzes geben. Bei unzureichender Immunität können in der Folge Auffrischimpfungen empfohlen werden.

► Merke

Die Definition eines Schutzkorrelates ist eine wichtige Voraussetzung für die mögliche Empfehlung weiterer Auffrischimpfungen.

Personen mit **Durchbruchsinfektionen** nach Impfung weisen sehr variable Antikörpertiter auf, sodass ein Schwellenwert, der einen Schutz vor Infektion oder Erkrankung darstellt, für die COVID-19-Impfung bislang nicht definiert werden konnte. Gleichzeitig zeigen kürzlich veröffentlichte Studien, dass die Höhe neutralisierender und möglicherweise auch bindender Antikörper mit der Wirksamkeit eingesetzter COVID-19-Impfstoffe korreliert [56] und diese somit wahrscheinlich direkt zu der Schutzwirkung der Vakzine beitragen und ein mechanistisches Schutzkorrelat darstellen könnten.

► Merke

Es gibt bislang kein fest definiertes Schutzkorrelat nach einer Impfung; erste Studien messen den neutralisierenden Antikörpern jedoch einen hohen prädiktiven Wert bei.

Ausblick

Nach über 1,5 Jahren anhaltender Pandemie gibt es inzwischen 4 zugelassene Impfstoffe, die sicher sind und schweren Krankheitsverläufen vorbeugen. Sie werden für den weitaus überwiegenden Teil der Bevölkerung empfohlen und konnten den Verlauf von Infektionswellen bisher effektiv beeinflussen und aufhalten.

Die Etablierung eines Impfschutzkorrelats ist ein wichtiger nächster Schritt, um die Zulassung weiterer Impfstoffe zu ka-

talisieren und evidenzbasierte Entscheidungsgrundlagen für Auffrischimpfungen verschiedener Patient:innen- und Bevölkerungsgruppen zu ermöglichen.

Inwiefern neu auftretende **Virusmutationen** die Wirksamkeit der Impfungen einschränken werden, ist nicht in Gänze vorhersehbar. Erste Daten zeigen, dass die COVID-19-Impfstoffe auch bei Infektionen mit anderen Virusvarianten effektiv gegen schwere Erkrankungen schützen [57]. Die Deltavariante (B.1.617.2) des SARS-CoV-2 hat zuletzt zu einem Anstieg der Fälle in Indien beigetragen und sich rasch auf der ganzen Welt verbreitet. Bislang ist jedoch auch hier davon auszugehen, dass 2 Impfstoffdosen ausreichend vor schweren Krankheitsverläufen schützen [58].

Der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn im Bereich der COVID-19-Impfstoffforschung wächst schnell und kontinuierlich. Dieser Beitrag ist aus diesem Grund in gewisser Weise eine Momentaufnahme des Standes der Wissenschaft (September 2021). Die aktuellen Empfehlungen sind daher als Nutzen-Risiko-Abwägung zu betrachten, die vor dem Hintergrund neuer Forschungserkenntnisse fortlaufend evaluiert wird.

Fazit für die Praxis

- Die akzelerierte Impfstoffentwicklung wurde durch wissenschaftliche Vorarbeiten, finanzielle Ressourcen und administrative Erleichterungen, u. a. durch das Rolling-Review-Verfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), ermöglicht.
- Aktuell sind je 2 mRNA- und adenovirale Vektorimpfstoffe zugelassen. Sie beruhen auf dem Prinzip, die Erbinformation des viralen Spike-Proteins des Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in menschliche Zellen einzubringen.
- Alle zugelassenen Impfstoffe bieten einen sehr guten Individualschutz und senken das Transmissionsrisiko maßgeblich.
- Die Impfung gegen COVID-19 wird für den Großteil der erwachsenen Bevölkerung empfohlen.
- Immunsupprimierte sollten – bis auf wenige Ausnahmen – geimpft werden.

Korrespondenzadresse

Dr. Anahita Fathi

1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion Infektiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
a.fathi@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. A. Fathi: A. Finanzielle Interessen: Referentin bei der CTCNorth GmbH & Co. KG (Clinical Research Organization) und am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, beide in Hamburg. – B. Nichtfinanzielle Interessen: angestellte Internistin und

klinische Wissenschaftlerin im Bereich Impfstoffforschung gegen neu auftretende Erreger, 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion Infektiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, beide in Hamburg | Mitgliedschaften: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF, Affiliation), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Marburger Bund. S. Mellinghoff: A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung: Universität zu Köln, Deutsche Mykologische Gesellschaft (DMyKG), Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). – B. Nichtfinanzielle Interessen: angestellte Assistenzärztin, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Köln, aktuell: im Clinical Leave, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinische Infektionsimmunologie, Hamburg | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Deutsche Gesellschaft für medizinische Hämatologie und Onkologie (DGHO), Arbeitsgruppe für Infektionen der DGHO (AGIHO).

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Corbett KS et al (2020) SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* 586(7830):567–571
2. WHO (2021) Vaccine landscape. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Zugegriffen: 31. Juli 2021
3. WHO (2021) Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts. <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>. Zugegriffen: 3. Juni 2021
4. Koch T et al (2020) Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* 20(7):827–838
5. Folegatti PM et al (2020) Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* 20(7):816–826
6. Krammer F (2020) SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 586(7830):516–527
7. Yong CY et al (2019) Recent advances in the vaccine development against middle east respiratory syndrome-coronavirus. *Front Microbiol* 10:1781
8. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS (2013) A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 11(12):836–848
9. Tortorici MA, Vesler D (2019) Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res* 105:93–116
10. Henao-Restrepo AM et al (2017) Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ca Suffit!). *Lancet* 389(10068):505–518
11. Pollard AJ et al (2021) Safety and immunogenicity of a two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Europe (EBOVAC2): a randomised, observer-blind, participant-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 21(4):493–506
12. European Medicines Agency (2020) EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf. Zugegriffen: 12.2020
13. Baden LR et al (2021) Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 384(5):403–416
14. Voysey M et al (2021) Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 397(10269):99–111
15. Polack FP et al (2020) Safety and efficacy of the BNT 162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 383(27):2603–2615
16. Greinacher A et al (2021) Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 384(22):2092–2101
17. CHMP (2021) SmPC COVID-19 vaccine AstraZeneca. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2021

18. CHMP (2021) SmPC COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2021
19. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (2021) Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin. https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH-Stellungnahme-AstraZeneca_3-29-2021.pdf. Zugegriffen: 25. Juli 2021
20. CHMP (2021) SmPC COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2021
21. EMA (2021) SmPC Moderna COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf. Zugegriffen: 1. Aug. 2021
22. Dagan N et al (2021) BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 384(15):1412–1423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>
23. PEI (2021) Infografik „Zugelassene COVID Impfstoffe: Angaben gemäß Zulassung“. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html;jsessionid=4E99512DF123C000D9E39063F4C4672.intranet221>. Zugegriffen: 28. Juli 2021
24. Sadoff J et al (2021) Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 384(19):1824–1835
25. RKI (2021) Beschluss der STIKO zur 8. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/27/Art_02.html. Zugegriffen: 30. Juli 2021
26. Keehner J et al (2021) SARS-CoV-2 infection after vaccination in health care workers in California. *N Engl J Med* 384(18):1774–1775
27. Daniel W et al (2021) Early evidence of the effect of SARS-CoV-2 vaccine at one medical center. *N Engl J Med* 384(20):1962–1963
28. Shaw RH et al (2021) Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet* 397(10289):2043–2046
29. Hall VJ et al (2021) SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet* 397(10283):1459–1469
30. Krammer F et al (2021) Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *N Engl J Med* 384(14):1372–1374
31. Hamblin AD, Hamblin TJ (2008) The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull* 87:49–62
32. Giesen N et al (2020) Evidence-based management of COVID-19 in cancer patients: guideline by the infectious diseases working party (AGIHO) of the German society for haematology and medical oncology (DGHO). *Eur J Cancer* 140:86–104
33. CDC (2021) Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently approved or authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#underlying-conditions>. Zugegriffen: 26. Juli 2021
34. Whitaker JA et al (2021) The humoral immune response to high-dose influenza vaccine in persons with monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Vaccine* 39(7):1122–1130
35. Mauro FR et al (2021) Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia* 35(3):737–746
36. Svensson T et al (2018) Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. *Vaccine* 36(25):3701–3707
37. Sun C et al (2016) Seasonal influenza vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with Ibrutinib. *JAMA Oncol* 2(12):1656–1657
38. Berglund A et al (2014) The response to vaccination against influenza A(H1N1) 2009, seasonal influenza and streptococcus pneumoniae in adult outpatients with ongoing treatment for cancer with and without rituximab. *Acta Oncol* 53(9):1212–1220
39. Herishanu Y et al (2021) Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 137(23):3165–3173
40. Agha M et al (2021) Suboptimal Response to Coronavirus Disease 2019 Messenger RNA Vaccines in Patients With Hematologic Malignancies: A Need for Vigilance in the Postmasking Era. *Open Forum Infect Dis*
41. Redjoui R et al (2021) Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSC recipients. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01594-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01594-4)
42. Boyarsky BJ et al (2021) Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA* 325(21):2204–2206
43. Marion O et al (2021) Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in recipients of solid organ transplants. *Ann Intern Med*. <https://doi.org/10.7326/M21-1341>
44. Shroff RT et al (2021) Immune responses to COVID-19 mRNA vaccines in patients with solid tumors on active, immunosuppressive cancer therapy (medRxiv)
45. Sattler A et al (2021) Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients. *J Clin Invest* 131(14):e150175. <https://doi.org/10.1172/JCI150175>
46. Werbel WA et al (2021) Safety and immunogenicity of a third dose of SARS-CoV-2 vaccine in solid organ transplant recipients: a case series. *Ann Intern Med*. <https://doi.org/10.7326/L21-0282>
47. Kamar N et al (2021) Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 385(7):661–662. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2108861>
48. RKI (2021) Beschluss der STIKO zur 6. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/23/Art_01.html. Zugegriffen: 30. Juli 2021
49. STIKO (2021) Beschluss der STIKO zur 10. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/38/Art_01.html. Zugegriffen: 20. Sept. 2021
50. Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (2021) COVID-19-Impfung von Schwangeren und Frauen mit Kinderwunsch. https://www.dgpm-online.org/gesellschaft/publikationen/neuigkeiten/news/covid-19-impfung-von-schwangeren-und-frauen-mit-kinderwunsch0/tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&chash=b1775dd85dcbaf29f5176c268997a69d. Zugegriffen: 1. Aug. 2021
51. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (2021) Empfehlung der COVID-19-Impfung für schwangere und stillende Frauen. https://www.dggg.de/fileadmin/data/Stellungnahmen/DGGG/2021/COVID-19_Impfung_bei_schwangeren_und_stillenden_Frauen.pdf. Zugegriffen: 15. Juli 2021
52. Shimabukuro TT et al (2021) Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med* 384(24):2273–2282
53. Gray KJ et al (2021) COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study
54. Plotkin SA, Gilbert PB (2012) Nomenclature for immune correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis* 54(11):1615–1617
55. Krammer F (2021) A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed. *Nat Med* 27(7):1147–1148
56. Khoury DS et al (2021) Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 27(7):1205–1211
57. Abdool Karim SS, de Oliveira T (2021) New SARS-CoV-2 variants—clinical, public health, and vaccine implications. *N Engl J Med* 384(19):1866–1868
58. Lopez Bernal J et al (2021) Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>



Impfstoffe gegen COVID-19

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-der-internist

- ? Eine Ihrer Patient:innen hat sich im Internet über die Zulassung der neuen Vakzine gegen COVID-19 informiert und möchte nun von Ihnen wissen, wie diese abläuft, und welche Voraussetzungen für die Zulassung gelten. Wie sollten Sie ihr dies am ehesten erklären?**
- Im Rahmen der Zulassung kann ein sog. Rolling-Review erfolgen. Dies ist ein Verfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), das die Einreichung notwendiger Unterlagen noch während der Studiendurchführung und vor Beantragung der Zulassung erlaubt.
 - Für die Zulassung müssen Daten zur Sicherheit und zur Immunogenität, jedoch nicht zur Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe vorgelegt werden.
 - Für die Zulassung ist die Veröffentlichung von Vorergebnissen auf sog. Preprint-Servern notwendig.
 - Eine eingeschränkte Impfstoffzulassung gilt für insgesamt 24 Monate.
 - Die Verhinderung schwerer Verläufe muss für die COVID-19-Impfstoff-Zulassung nicht notwendigerweise nachgewiesen werden.
- ? Das von Ihnen betreute Ehepaar M hat bereits viele Informationen zu den zugelassenen Impfstoffen gegen COVID-19 von Bekannten und aus dem Internet bekommen und möchte diese nun von Ihnen bewertet bekommen. Welche der folgenden Aussagen ist falsch?**
- Die zugelassenen Vektorimpfstoffe enthalten rekombinante, d. h. modifizierte, Adenoviren, die die Erbinformation des Oberflächenproteins (Spike-Protein) des Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) enthalten.
 - Keiner der zugelassenen Impfstoffe ist ein Lebendimpfstoff. Sie sind daher nicht vermehrungsfähig.
 - Vektorimpfstoffe sind für andere Indikationen bereits zugelassen.
 - Die Impfstoffe enthalten die gesamte Erbinformation des Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) und können daher in sehr seltenen Fällen COVID-19 verursachen.
 - Der Impfstoff der Fa. Moderna basiert auf der mRNA-Technologie.
- ? Drei von 4 zugelassenen Impfstoffen werden aktuell 2-mal verabreicht. Welches Impfintervall ist aktuell empfohlen?**
- Der Impfstoff der Fa. BioNTech sollte im Abstand von 12 Wochen verabreicht werden.
 - Der Impfstoff der Fa. Moderna sollte im Abstand von 4 bis 6 Wochen verabreicht werden.
 - Der Impfstoff der Fa. AstraZeneca sollte im Abstand von 4 bis 8 Wochen verabreicht werden.
 - Der Impfstoff der Fa. BioNTech sollte im Abstand von 14 bis 16 Wochen verabreicht werden.
 - Der Impfstoff der Fa. Johnson & Johnson sollte im Abstand von 6 bis 8 Wochen verabreicht werden.
- ? Frau L. ist 25 Jahre alt und hat bereits eine Erstimpfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca gegen COVID-19 erhalten. Sie stellt sich nun erneut bei Ihnen zur Zweitimpfung vor und gibt an, dass aktuell ein Kinderwunsch besteht. Wie beraten Sie sie?**
- Sie raten von einer Impfung aufgrund des Schwangerschaftswunschs ab.
 - Sie raten von einer Zweitimpfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca ab, da dieser aufgrund des Alters kontraindiziert ist.
 - Sie raten zu einer Zweitimpfung mit einem mRNA-Impfstoff 4 Wochen nach Erstimpfung.

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich und der Schweiz: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von

deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013). Die Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin vergibt 0,5 Credits für die zertifizierte Fortbildung in „Der Internist“.

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

- Sie weisen darauf hin, dass bei einer heterologen Impfung im Vergleich zu homologen Impfschemata weniger Impfreaktionen zu erwarten sind.
 - Sie raten ihr aufgrund der Erstimpfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca zu einer Zweitimpfung mit dem Impfstoff von BioNTech/Pfizer, nicht jedoch mit dem Impfstoff von Moderna, da dieser im Rahmen der heterologen Impfung nicht infrage kommt.
- ? Herr S. stellt sich bei Ihnen zur Zweitimpfung gegen COVID-19 vor. Vor 3 Monaten ist bei ihm, 14 Tage nach Erstimpfung, eine Infektion mit dem Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) diagnostiziert worden. Was raten Sie ihm bezüglich einer COVID-19-Impfung?**
- Keine erneute Impfung gegen COVID-19, da die Infektion mit SARS-CoV-2 zu rezent ist.
 - Keine erneute Impfung gegen COVID-19, da Herr S. kurz vor seiner Infektion schon bereits einmalig gegen COVID-19 geimpft wurde.
 - Eine heterologe Impfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca als Erstimpfung und einem mRNA-Impfstoff als Zweitimpfung.
 - Eine einmalige Impfung gegen COVID-19.
 - Eine Zweifachimpfung mit einem mRNA-Impfstoff.
- ? Schwangere haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf nach Infektion mit Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Welche Aussage zur aktuellen Impfempfehlung trifft auf dieses Kollektiv zu?**
- Schwangere sollten nicht geimpft werden, da es laut ersten Studien ein hohes Risiko für Frühgeburtlichkeit gibt.
 - Gemäß der Empfehlung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) sollen Schwangere ab dem 2. Trimenon geimpft werden.
 - Die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) empfiehlt derzeit die Impfung jeder Schwangeren.
- Aufgrund der mangelnden Datenlage zu den Impfstoffen gegen COVID-19 in der Schwangerschaft sollte Schwangeren unabhängig vom individuellen Risikoprofil von einer Impfung abgeraten werden.
 - Schwangere sollten nicht geimpft werden, da die Impfantwort laut ersten Studien deutlich reduziert ist.
- ? Die Impfantwort kann anhand verschiedener immunologischer Parameter bestimmt werden. Hierzu zählen u. a. die Antikörpertiter und T-Zell-Antworten. Welche Aussage zur Bestimmung der Impfantwort nach einer Impfung gegen COVID-19 trifft zu?**
- Es gibt bisher kein definiertes Korrelat, das den Schutz nach COVID-19-Impfung vorhersagen kann.
 - Die Messung von neutralisierenden Antikörpern nach der 2. Impfung kann den Schutz vor einer Infektion zuverlässig vorhersagen.
 - Die Zweitimpfung sollte in Abhängigkeit von der Höhe der neutralisierenden Antikörper nach der Erstimpfung erfolgen.
 - Die Messung von T-Zell-Antworten ist eine standardisierte Möglichkeit, den Impfschutz zu erfassen.
 - Die Messung von T-Zell-Antworten ist nur bei Gesunden relevant.
- ? Sie betreuen eine 47-jährige Patientin, die aufgrund einer Autoimmunerkrankung vor einer Woche mit einem B-Zell-depletierenden Antikörper behandelt wurde. Sie möchten nun bezüglich einer Impfung gegen COVID-19 beraten werden. Welche Empfehlung sollten Sie ihr am ehesten geben?**
- Die Impfung macht bei ihr aufgrund der Therapie auf absehbare Zeit keinen Sinn, da Sie keine Antikörper entwickeln kann.
 - Sie sollte 3-mal im Abstand von jeweils 4 Wochen mit einem mRNA-Impfstoff geimpft werden.
 - Sie sollte das allgemein empfohlene Impfschema erhalten.
- Eine Impfung sollte durchgeführt werden, allerdings erst in 3 bis 6 Monaten.
 - Sie sollte sich zeitnah impfen und nach 2 Wochen den Antikörpertiter bestimmen lassen. Lassen sich Antikörper nachweisen, sollte das Impfschema fortgeführt werden. Falls nicht, ist die Impfung bei ihr nicht sinnvoll.
- ? Welche Aussage zu der Wirksamkeit der aktuell zugelassenen Impfstoffe gegen COVID-19 trifft zu?**
- Alle 4 der zugelassenen Impfstoffe bieten einen > 95%igen Schutz vor Transmission.
 - Alle 4 der zugelassenen Impfstoffe schützen zuverlässig vor schweren Krankheitsverläufen.
 - Der Impfstoff der Fa. BioNTech schützt nicht gegen die Infektion mit der Delta-Variante.
 - Der Impfstoff der Fa. Moderna schützt vor Infektionen, jedoch nicht vor Transmission.
 - Der Impfstoff der Fa. Johnson & Johnson schützt vor Infektion, nicht aber vor schweren Krankheitsverläufen.
- ? Wie hoch muss die Wirksamkeit eines Impfstoffs gegen COVID-19 mindestens sein, damit er von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen wird?**
- 40 %
 - 50 %
 - 60 %
 - 75 %
 - 85 %